研究１では、ADにDMが合併すると前頭葉機能の低下が促進される可能性が示唆された。
研究２では、DM合併のAD患者では、非DM合併ADと比べ、全般的な認知機能は同程度であるにも関わらず、記銘力が有意に保たれ、SPECTでも、ADにおいて特異的に血流低下のみられる頭頂葉・precuneusにおいて、その低下具合が有意に軽度である半面、側頭葉における血流低下が有意に強いことがわかった。DMの合併によって、AD関連病理以外の血管性の病理が合併し、AD病理とあわせて、DM合併ADの認知機能や脳血流を修飾している可能性が考えられた。すなわち、DMの合併はAD病理そのものを促進するというよりも、他の病変、おそらく動脈硬化などによる虚血性の病変を付加することで、認知機能低下に影響を及ぼすものと推測された。
この結果をもとに、研究３では、DMの血糖と血圧の状態と認知機能低下の関連を縦断的に検討した。その結果、収縮期血圧が高いと前頭葉機能が低下することが明らかになった。これも研究１、２と同様、DM合併の認知機能低下は、少なくとも一部は動脈硬化などの血管性の因子によってきたされることを示唆するものと考えられ、認知機能保護のためには、血圧の管理などが認知機能保護に有用であることが期待される。
すなわち、DMは、高血圧の合併などによって、前頭葉機能の低下を促進するが、血圧の適切な管理によって、認知機能低下を予防できる可能性がある。しかしながら、過度な降圧は、脳血流に悪影響を及ぼす可能性もあり、認知機能低下予防の観点からも適切な降圧目標値が検討されなければならないと考えられ、今後の課題である。
DMや高血圧はADの病理・病態を修飾しており、DM・高血圧の治療が認知症の病態の進行抑制などに寄与できる可能性もあり、そのことも介護者の負担感軽減につながりうるものと期待される。

Ｅ．結論

DMの合併により、ADの病態が修飾される可能性があり、特に高血圧の合併例では注意が必要である。DM・高血圧の適切な治療が認知機能低下の抑制効果をもつ可能性がある。

Ｆ．健康危険情報

Ｇ．研究発表

1.　論文発表

・Relationship between Small Cerebral White Matter Lesions and Cognitive　Function in Patients with Alzheimer's Disease and Amnestic Mild Cognitive　Impairment

MakinoT, Umegaki H, Suzuki Y, Yanagawa M, Nonogaki Z, Nakashima H, Kuzuya M.

—White Matter Lesions and Cognitive Function—

Geriatr Gerontol Int,　2013 Nov 12. doi: 10.1111/ggi.12176.

・Effect of renal impairment on cognitive function during a 3-year follow up in elderly patients with type 2 diabetes: Association with microinflammation.

Kawamura T, Umemura T, Umegaki H, Imamine R, Kawano N, Tanaka C, Kawai M, Minatoguchi M, Kusama M, Kouchi Y, Watarai A, Kanai A, Nakashima E, Hotta N.

J Diabetes Investig. 2014 Sep;5(5):597-605. doi: 10.1111/jdi.12190. Epub 2014 Feb 4.

・Factors associated with cognitive decline in older subjects with type 2 diabetes mellitus during a 6-year observation

Umegaki H, Kawamura T, Umemura T, Kawano N

Geriatr Gerontol Int, 10.1111/ggi.12273. [Epub ahead of print]

・Impaired glycemia and Alzheimer's disease

Umegaki H

Neurobiology of Aging　2014 ; 35(10): e21

・Type 2 diabetes as a risk factor for cognitive impairment : current insights

Umegaki H

Clinical Interventions in Aging 2014; 28(9): 1011-1019

・Neuropsychological differences in Alzheimer's disease subjects with or without Type 2 diabetes
　mellitus

Madoka Yanagawa, Umegaki Hiroyuki, Taeko Makino[1], Hirotaka Nakashima, Kuzuya Masafumi

Getiatr Gerontol Int, in press

2.　学会発表

・第５５回日本老年医学会学術集会　２０１３年６月４～６日　大坂

アルツハイマー型認知症患者における抑うつ・アパシーと局所脳血流との関連

牧野多恵子、梅垣宏行、鈴木裕介、柳川まどか、野々垣禅、中嶋宏貴、葛谷雅文

・第３２回日本認知症学会学術集会　　２０１３年１１月８～１０日　松本市

認知機能の縦断的変化と大脳白質病変との関連

牧野多恵子、梅垣宏行、鈴木裕介、柳川まどか、野々垣禅、中嶋宏貴、葛谷雅文

・第５７回日本糖尿病学会年次学術集会　　２０１４年５月２２～２４日　大阪市

高齢者糖尿病患者の腎マーカーと認知機能，脳萎縮の関係

今峰ルイ、河村孝彦、梅村敏隆、梅垣宏行、河野直子、溝口麻子、河合真理子、湊口槇子、草間実、小内裕、渡会敦子、金井彰夫、中島英太郎、堀田曉

アルツハイマー病の進行に対する糖尿病の影響
梅垣宏行、牧野多恵子、柳川まどか、野々垣禅、中嶋宏貴、一柳知里、葛谷雅文

・第５６回日本老年医学会学術集会　　２０１４年6月１２～１４日　福岡市
アルツハイマー型認知症およびＭＣＩ患者における糖尿病の影響の検討
柳川まどか、梅垣宏行、牧野多恵子、野々垣禅、中島宏貴、一柳知里、鈴木裕介、葛谷雅文

白質病変・生活習慣病が認知機能の縦断的変化に及ぼす影響
牧野多恵子、梅垣宏行、鈴木裕介、柳川まどか、野々垣禅、中嶋宏貴、葛谷雅文

・第３３回認知症学会学術集会　　２０１４年１１月２９～１２月１日　横浜市
（ポスター）
アルツハイマー病に対する糖尿病の影響の検討
柳川まどか、梅垣宏行、牧野多恵子、中嶋宏貴、藤澤知里、鈴木裕介、葛谷雅文

・第５８回日本糖尿病学会年次学術集会　２０１５年5月２１日～２４日　下関市
アルツハイマー型認知症の認知機能への糖尿病の合併の影響
梅垣宏行、牧野多恵子、一柳知里、葛谷雅文

アルツハイマー型認知症における生活習慣病の影響の検討
柳川まどか、梅垣宏行、牧野多恵子、中島宏貴、藤沢知里、鈴木裕介、葛谷雅文

・第３４回日本認知症学会学術集会　２０１５年１０月２～４日　青森市
（ポスター）
生活習慣病がアルツハイマー型認知症に与える影響の検討
柳川まどか、梅垣宏行、牧野多恵子、中島宏貴、鈴木裕介、葛谷雅文

Ｈ．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）

分担研究報告書

Ⅰ．音楽療法に参加した認知症患者のBPSDならびに家族介護負担度の変化に関する研究

Ⅱ．三鷹市・武蔵野市における認知症診断ツールの有用性の検証

Ⅲ．認知症高齢者の抑うつ因子について（家族構成と介護保険サービスが及ぼす影響の検討）

神崎 恒一・杏林大学医学部高齢医学　教授

研究要旨

本分担研究では３つのテーマで研究を行った。

Ⅰ．音楽療法に参加した認知症患者のBPSDならびに家族介護負担度の変化に関する研究

認知症高齢者に対する非薬物療法としての音楽療法の効果について検証するため、杏林大学病院もの忘れセンターで音楽療法士が提供する1時間のプログラムに参加した6名の患者ならびにその家族を対象に、音楽療法参加前、参加直後、参加開始一定期間経過後のDementia Behavior Disturbance Scale（DBD）、家族介護負担度Zarit Burden Interview（ZBI)の変化を調べた。症例は①83歳女性(AD),音楽療法参加歴5年以上、②87歳女性(AD),参加歴5年以上、③78歳男性,参加歴2ヶ月、④77歳男性(AD),参加歴11ヶ月、⑤76歳女性(AD),参加歴8ヶ月、⑥77歳女性(AD),参加歴11ヶ月である。各症例の音楽療法参加前後でのDBD, ZARIT介護負担度の数値は各①35→26, 52→50、②11→8, 8→11、③14→8, 25→21、④21→17, 34→30、⑤21→29, 23→27、⑥8→12, 13→18であった（pts）。以上の結果から、音楽療法参加前後でDBD, ZARITに大きな変化はみられなかったものの、症例1と２は５年以上継続して参加していることから、DBDやZARITでは測れない何らかの理由で（例えば本人のwell-being）、音楽療法を継続しているものと考えられる。

Ⅱ．三鷹市・武蔵野市における認知症診断ツールの有用性の検証

【目的】三鷹市、武蔵野市では平成20年より認知症連携協議会を立ち上げ、専門医療機関、医師会（かかりつけ医かたはもの忘れ相談医）、在宅相談機関（地域包括支援センター、市役所）の3者間の連携を構築してきた。連携協議会では6種類の情報交換シートを作成し、そのなかでシート1（13項目の質問票）は家族が記入する認知症早期診断のためのツールで

ある。本研究ではシート1の13項目の認知症機能障害検出の有用性についてROC解析や相関解析を用いて検討した。【方法】対象は杏林大学病院もの忘れセンターを受診した477例でシート1の記入のほか、MMSE、DBD、ZBI、基本的ADL、手段的ADL、GDS、VIを評価した。【結果】シート1の陽性項目数とMMSEとの間に有意な負の相関、DBD、ZBIとの間に有意な正の相関が認められた。また、13の質問項目のうち9項目はDBDと、4項目はIADLと最も当てはまり（感度x特異度）が良かった。【考察と結論】シート1の13のチェック項目はDBDやIADLと当てはまりがよく、総点数もMMSE（負）、DBD（正）、ZBI（正）と有意な相関関係を示すことから、認知症のスクリーニングツールとして有用であると考えられる。

Ⅲ．認知症高齢者の抑うつ因子について（家族構成と介護保険サービスが及ぼす影響の検討）

【目的】本研究は認知症高齢者の抑うつ傾向に、独居と非独居との間で違いがあるか、また介護保険サービス利用の有無で抑うつ傾向に差が認められるかについて検討した。【方法】杏林大学医学部附属病院もの忘れセンターの通院患者298名（平均年齢79.0±7.4歳，男性107名，女性191名）とその介護者同数名に対してGDS15（うつ尺度）を評価し、独居者群（独居群）、配偶者と同居している者の群（配偶者群）、配偶者以外の家族とも同居している者（子どもや孫など、2世代以上と暮らしている）の群（家族群）の３群でGDS15の点数を比較した。（倫理面への配慮）本研究は、杏林大学医学部医の倫理委員会の承認のもと実施した。

【結果】独居群、家族との同居群（家族群）、配偶者との同居群（配偶者群）の3群間の比較で、独居群、特に女性において、抑うつ傾向が高い（$p<0.05$）ことがわかった。また、介護サービスを利用していない場合、家族同居群と配偶者同居群と比較して独居群のGDS15は高い（$p<0.05$，抑うつ傾向が強い）ことがわかった。【考察と結論】抑うつは高齢の独居女性に多く、認知症との鑑別がしばしば困難である。これまでも同様の報告はあったが、今回の結果は過去の報告を裏付けるものであった。また、介護サービスを利用していない高齢者で抑うつ傾向が強いことを見出したのは新規の知見である。一方、本研究の課題は、利用するサービスの種類によってうつ傾向に違いが生じないか、同居者の家族形態で違いがないか、サービスの介入効果はあるのか、などが未解決である点である。以上、本研究により、独居の認知症高齢女性や社会的交流を行う介護保険サービスを利用していない認知症高齢者は、抑うつ的な傾向が強いことが明らかとなった。

Ⅰ．音楽療法に参加した認知症患者のBPSDならびに家族介護負担度の変化に関する研究

A．研究目的

認知症高齢者の非薬物療法には回想法、リアリティオリエンテーション、音楽療法、理学療法、作業療法、レクレーション療法、園芸療法、演芸療法、社会心理療法、ダンス、散歩、各種体操などがある。音楽療法は心身をリラックスさせ、不安やストレスを軽減したり、自発性を向上するなどの効果がある。これによって、BPSDの軽減やひいては同居家族の介護負担軽減につながる可能性がある。そのような効果を期待して、杏林大学病院もの忘れセンターでは以前より1時間の音楽療法を実施しており、これに患者本人と家族が参加している。本研究ではこれまで杏林大学病院もの忘れセンターで6年以上続けている音楽療法の効果を検証するため、音楽療法参加の前後で、認知症者のBPSDと家族の介護負担度を調べた。

B．研究方法

杏林大学病院もの忘れセンターを定期的に受診し、音楽療法を受けた患者のうち６名を対象として、音楽療法参加前もしくは参加直後と参加開始一定期間経過後のDementia Behavior Disturbance Scale (DBD) と家族介護負担度Zarit Burden Interview (ZBI)の変化を調べた。

（倫理面への配慮）本研究は、杏林大学医学部医の倫理委員会の承認のもと実施した。

C．研究結果

症例1は83歳の女性で、アルツハイマー型認知症の診断で５年以上音楽療法に参加している。評価期間は8ヶ月間である。音楽療法参加前後のDBD, ZARIT, MMSEはそれぞれ35→26, 52→50, 17→15であり、DBDは減少したが、ZBI, MMSEには明らかな変化は見られなかった。

症例2は87歳の女性で、アルツハイマー型認知症の診断で５年以上音楽療法に参加した。評価期間は5ヶ月間である。音楽療法参加前後のDBD, ZARIT, MMSEはそれぞれ11→8, 8→11, 20→23であり、DBD, ZBIには大きな変化は認められなかったが。MMSEは有意に上昇した。

症例3は78歳の男性で2ヶ月間音楽療法に参加した。評価期間は3ヶ月間である。音楽療法参加前後のDBD, ZARITはそれぞれ14→8, 25→21であり、いずれもやや低下した。

症例4は77歳の男性で、アルツハイマー型認知症の診断で11ヶ月間音楽療法に参加した。評価期間は9ヶ月間である。音楽療法参加前後のDBD, ZARITはそれぞれ21→17, 34→30であり、症例3と同様、DBD, ZBIいずれもやや低下した。

症例5は76歳の女性で、アルツハイマー型認知症の診断で1年間音楽療法に参加した。評価期間は8ヶ月間である。音楽療法参加前後のDBD, ZARIT, MMSEはそれぞれ21→29, 23→27, 15→16であり、DBD, ZBIはともにやや増悪したが、MMSEはほぼ不変であった。

症例6は77歳の女性で、血管性認知症の診断で6ヶ月間音楽療法に参加した。評価期間は11ヶ月間である。音楽療法参加前後のDBD, ZARITはそれぞれ8→12, 13→18であり、いずれもやや悪化した。

D．考察

音楽療法に参加した６症例の音楽療法参加前後のDBD, ZBIは、平均値で見た場合、いずれも参加前後で有意な変化はみられなかった。症例3～6は参加期間が2ヶ月～1年と比較的短く、症例3, 4はDBD, ZBIともにやや改善、症例5, 6はDBD, ZBIともにやや悪化した。いずれの症例もDBDの変化とZBIの変化が同方向に動いている点は注目である。症例1と2は音楽療法に５年以上参加しているのも注目点である。いずれの症例もDBDは軽度改善したがZBIには明らかな変化はみられなかった。しかしながら、症例1は途中で塩酸ドネペジルを中止したにもかかわらず、音楽療法参加5年後のMMSEが15点を維持しており、「本人が音楽療法を楽しんでいる」と感想を述べていることから、家族の介護負担は変わらず高いものの、本人の認知機能、QOLが維持できているのが、音楽療法を継続している理由になっていると思われる。症例2も長く音楽療法を継続しており、何らかの継続理由があったものと思われる。ZARITでは評価できない理由、例えば本人のwell-beingが関与している可能性があり、それを評価する尺度が必要と思われる。

音楽療法前後でのDBD, ZARITの変化

			DBD		ZARIT	
	年齢	性別	前	後	前	後
症例1	83	女性	35	26	52	50
症例2	87	女性	11	8	8	11
症例3	78	男性	14	8	25	21
症例4	77	男性	21	17	34	30
症例5	76	女性	21	29	23	27
症例6	77	女性	8	12	13	18
平均			18.3	16.7	25.8	26.2

E．結論

杏林大学病院もの忘れセンターで音楽療法に参加した６名の患者を対象に、参加前後でDBD、Zarit家族介護負担度(ZBI)の変化を調べた。その結果、DBD, ZARITに大きな変化はみられなかったが、2例は5年以上音楽療法の参加を続けていることから、DBDやZARITでは測れない何らかの理由（例えば本人のwell-being）が関与している可能性があると考えられる。

Ⅱ．三鷹市・武蔵野市における認知症診断ツールの有用性の検証

A．研究目的

杏林大学医学部附属病院の所在する東京

もの忘れ相談シート相談事前チェックシート

次のような症状が、ありますか？ 該当項目の□にチェックを入れてください。

□同じことを何回も聞いたり話したりする
□物の置き忘れやしまい忘れが目立つ
□約束を忘れる、間違える
□慣れたところで道に迷う
□身なりを気にしなくなった
□1日中家の中でボーっと過ごしていることが多くなった
□料理、買物など家事をしなくなった
□金銭管理ができなくなった
□薬の飲み忘れが多い
□もの忘れを認めようとしない
□大切なものを盗まれたと言う
□些細なことで怒るようになった
□見えないはずの物や人が見えると訴える
□その他

都三鷹市と北に隣接する武蔵野市では、平成20年から認知症連携協議会を構築し、専門医療機関、医師会（かかりつけ医またはもの忘れ相談医）、在宅相談機関（地域包括支援センター、市役所）の3者の連携を進めてきた。そのなかで、早期診断ツールとして情報交換シート1を作成し、これを認知症の疑いのある方の家族に記入してもらい、医療機関を受診する流れをとっている。

本研究ではシート1を記入した症例を対象にチェック項目数、内容と、認知機能検査との関係、認知症診断の関係を調べ、シート1の認知症診断に対する有用性を検証した。

B．研究方法

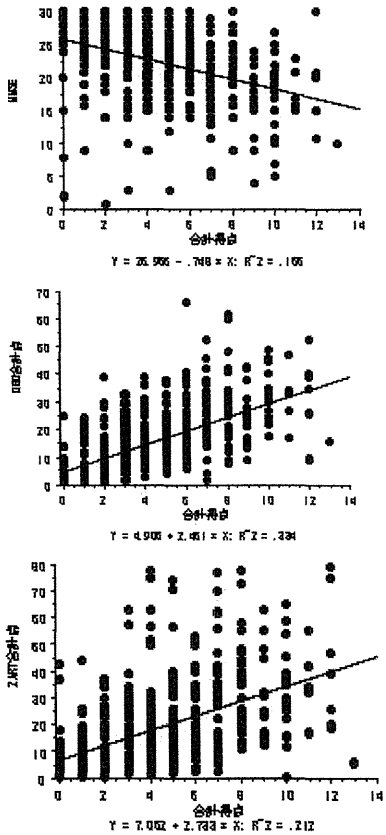
対象は、杏林大学医学部附属病院もの忘れセンターを受診した477例（平均年齢79.0±10.2歳，男性182人，女性295人）。全症例についてシート1に記載されている13のチェック項目（上記）とMMSE、DBD（周辺症状尺度）、ZBI（家族介護負担度）、基本的ADL（BADL）、手段的ADL（IADL）、GDS（うつ尺度）、VI（生活意欲の尺度）を評価し、シート1の13該当項目数と各検査数値、もしくは診断名との関係について統計的解析を加えた。

（倫理面への配慮）本研究は、杏林大学医学部医の倫理委員会の承認のもと実施した。

C．研究結果

対象者のMMSEの平均値は22.5±5.5 ptsであった。シート1の13チェック項目のうち陽性項目数の平均値は1人当たり4.6±2.9個であった。

シート1の陽性項目数とMMSEとの相関は右図の通りであり、陽性項目数の増加に伴いMMSEの点数に低下が見られた。続いて、シート1の陽性項目数とDBDの相関は右中図の通りであり、陽性項目数の増加に伴いDBDの点数に増加が見られた。さらに、シート1の陽性項目数とZBIとの間にも右下図のように正の相関が認められた。



次に、シート1の各チェック項目の内容と上記CGA検査値との関係について、感度、特異度を求め、各チェック項目がCGAのどの評価を最も反映しているかについてROC解析を用いて調べた。その結果、同じことを聞く、物の置き忘れ、約束を忘れる、道に迷う、身なりを気にしない、金銭管理に問題がある、もの忘れを認めない、物盗

られ、易怒性はDBDと、意欲低下、家事をしない、薬の飲み忘れ、幻覚はIADLと感度x特異度と、それぞれ最もあてはまりが良かった。

D．考察

三鷹市、武蔵野市では平成20年より認知症連携協議会を開催している。そのなかで、専門医療機関、医師会、在宅相談機関の3者間で情報交換を行うためのツールが必要であるとの判断から、6種類のシートを作成した。そのなかで、シート1は認知症に関連する症状をチェックするスクリーニングシートである。シート1は13のチェック項目があるが各質問には意味がある。これを確かめる目的で、質問項目とCGAの各検査との関係をROC解析による感度x特異度で評価した。その結果は上記の通りである。道に迷う、身なりを気にしない、もの忘れを認めない、物盗られ、易怒性はDBDと、家事をしない、薬の飲み忘れはIADLと当てはまりがよいのは理解しやすいが、同じことを聞く、物の置き忘れ、約束を忘れるはMMSEと、金銭管理はIADLと、意欲低下はVIと、幻覚はDBDと当てはまりがよいことが期待される。しかしながら必ずしも、そのような結果にならなかった点は、質問の仕方、質問の意味について再考を要する。

一方、13項目の総点数とMMSE（負）、DBD（正）、ZBI（正）との間に相関が見られた点は、シート1が認知機能低下のスクリーニングとして有用であることを示すものである。ちなみに単純回帰式から得られる13項目のカットオフポイント（MMSE23点に相当する）は4ptsであった。すなわち、どの項目であるかは別として4項目以上が当てはまる場合、認知機能障害が存在する可能性があると考えられる。今後、シート1の内容についてさらに検証を加える必要がある。

E．結論

三鷹・武蔵野認知症連携協議会で作成したシート1の13項目はDBDやIADLと当てはまりがよく、また総点数はMMSE（負）、DBD（正）、ZBI（正）と相関することから、認知症スクリーニング検査として有用と考えられる。

Ⅲ．認知症高齢者の抑うつ因子について（家族構成と介護保険サービスが及ぼす影響の検討）

A．研究目的

抑うつは高齢の女性に多く、認知症との鑑別がしばしば困難である。趣味やボランティア活動を行っている場合や家族と同居している場合、抑うつ傾向は低いことが報告されている。本研究では認知症高齢者の抑うつ傾向に、独居と非独居との間で違いがあるか、ま

た介護保険サービス利用の有無で抑うつ傾向に差が認められるかについて検討した。

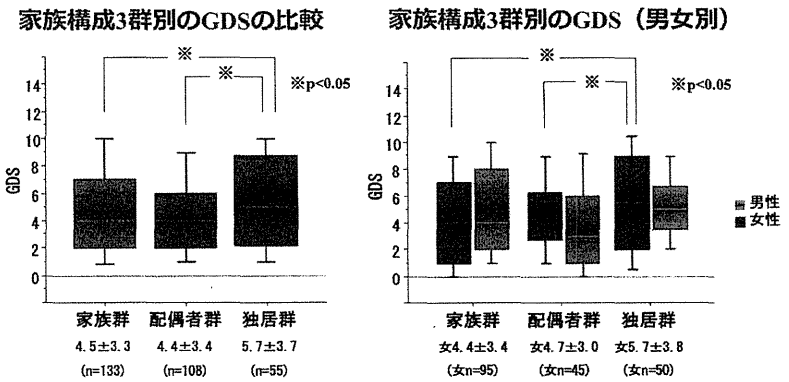
B．研究方法

対象は、杏林大学医学部附属病院もの忘れセンターの通院患者298名（平均年齢79.0±7.4歳，男性107名，女性191名）とその介護者同数名。対象者に対してGDS15（うつ尺度）を評価し、独居者群（独居群）、配偶者と同居している者の群（配偶者群）、配偶者以外の家族とも同居している者（子どもや孫など、2世代以上と暮らしている）の群（家族群）の3群でGDS15の点数を比較した。

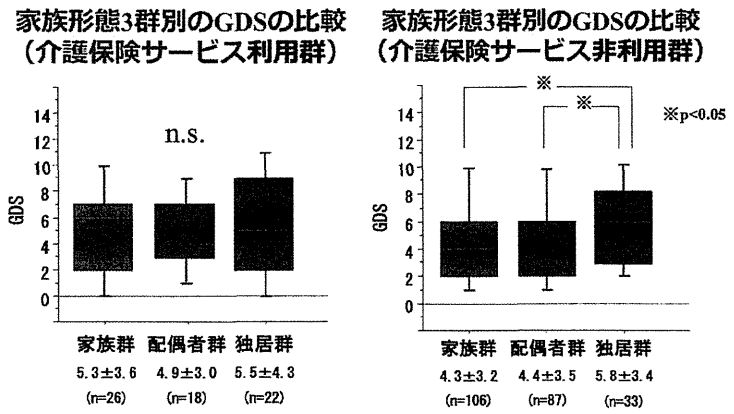
（倫理面への配慮）本研究は、杏林大学医学部医の倫理委員会の承認のもと実施した。

C．研究結果

独居群、家族との同居群（家族群）、配偶者との同居群（配偶者群）の3群でGDS15の点数を比較したところ、家族群と配偶者群との間に差は認められなかったが、独居群は家族群、ならびに配偶者群に対して有意に高い値を示した（抑うつ傾向が高かった；下左図）。次に、これを男女別に調べたところ、独居群の抑うつ傾向が強いという結果は女性に限ってのみ認められた（下右図）。



次に、訪問や通所など家族以外の者と接触のある各種介護サービス利用の有無に分けて解析したところ、介護サービスを利用している場合では3群間のGDS15に差はなかったが（下左図）、サービスを利用していない場合、家族群または配偶者群に比して独居群のGDS15は高い（抑うつ傾向が強い）ことがわかった（下右図）。



D．考察

抑うつは高齢の女性に多く、認知症との鑑別がしばしば困難である。以前われわれは、独居生活開始以前の家族構成と抑うつとの関係について調査し、2,3 世代と同居していたり配偶者と同居しているケースに比べて、長年独居であるケースは抑うつ的であること、独居生活を長年続けている場合、生活自立機能や認知機能は比較的良好に保たれる一方、抑うつ傾向が高いこと、また、集合住宅に住んでいる場合、居住階が上層であるほど社会的交流は減少し、抑うつ傾向が高いことを報告した。また、孤食者（特に男性）はうつ傾向が高いことも報告されている。逆に、趣味やボランティア活動を行っているケースや家族と同居しているケースは、うつ傾向は低いことが報告されている。本研究の結果は、上記の報告結果と合致するものである。

一方、本研究の課題は、介護保険サービスを利用している場合、どのようなサービスを利用したかによってうつ傾向に違いが生じる可能性がないか（例えばホームヘルプサービスとデイサービスで違いがないか）、同居者の家族形態で違いがないか（同居者が息子の場合と娘の場合で違いがないか）、ADL の違いによる差はないか？などが挙げられる。また、本研究は横断解析なので、今後介入効果によってサービス利用によるうつに対する効果を検証する必要がある。

E．結論

独居の認知症高齢女性や社会的交流を行う介護保険サービスを利用していない認知症高齢者は、抑うつ的な傾向が強いことが明らかとなった。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1．論文発表

1) Tanaka M, Nagai K, Koshiba H, Sudo N, Obara T, Matsui T, Kozaki K : Weight loss and homeostatic imbalance of leptin and ghrelin levels in lean geriatric patient. J Am Geriatric Soc 61: 2234-2236, 2013.

2) Kumiko Nagai, Shigeki Shibata, Masahiro Akishita, Noriko Sudoh, Toshimasa Obara, Kenji Toba, Koichi Kozaki : Efficacy of combined use of three non-invasive atherosclerosis tests to predict vascular events in the elderly; carotid intima-media thickness, flow-mediated dilation of brachial artery and pulse wave velocity. Atherosclerosis 231(2): 365-370, 2013.

3) Masahiro Akishita, Shinya Ishii, Taro Kojima, Koichi Kozaki, Masafumi Kuzuya, Hidenori Arai, Hiroyuki Arai, Masato Eto, Ryutaro Takahashi, Hidetoshi Endo, Shigeo Horie, Kazuhiko Ezawa, , Shuji Kawai, , Yozo Takehisa, , Hiroshi Mikami, Shogo Takegawa, Akira Morita, Minoru Kamata, , Yasuyoshi Ouchi, Kenji Toba : Priorities of Health Care Outcomes for the Elderly. JAMDA 14 : 479-484, 2013.

4) 木村紗矢香，山田如子，町田綾子，杉浦彩子，鳥羽研二，神﨑恒一：高齢者の耳掃除と高齢者総合的機能評価．日本老年医学会雑誌　50(2)：264-265, 2013.

5) 長谷川浩，神﨑恒一：三鷹市・武蔵野市の取り組み．日本老年医学会雑誌　50(2)：194-196, 2013.

6) 木村紗矢香，神﨑恒一：１．非薬物療法と啓発運動　４）「もの忘れ教室」の実際とその効果．Geriatric Medicine51(1)：31-34, 2013.

7) 永井久美子，小柴ひとみ，小林義雄，山田如子，須藤紀子，長谷川浩，松井敏史，神﨑恒一：老年症候群の適切な把握のためのもの忘れセンター予診票の作成に関する検討－予診票の妥当性と信頼性および回答者による回答率の差異についての検証－．日本老年医学会雑誌 51 (2) ：161-169, 2014.

8) Koji Shibasaki, Sumito Ogawa, Shizuru Yamada, Katsuya Iijima, Masato Eto, Koichi Kozaki, Kenji Toba, Masahiro Akishital and Yasuyoshi Ouchi : Association of decreased sympathetic nervous activity with mortality of older adults in long-term care. Geriatr Gerontol Int 14.: 159-166, 2014.

9) 松井敏史，輪千督高，神﨑恒一：アルコール摂取と認知症．認知症の最新医療 5(2)：78-83, 2015.

10) 小原聡将，長谷川浩，輪千督高，田中政道，佐藤道子，小林義雄，小柴ひとみ，永井久美子，松井敏史，神﨑恒一：大脳皮質病変を伴う軽度認知機能障害患者の高齢者総

合機能評価における特徴．日本老年医学会雑誌 52(4)：399-410，2015.

11) Kumiko Nagai, Hitomi Koshiba, Shigeki Shibata, Toshifumi Matsui and Koichi Kozaki：Correlation between the serum eicosapentanoic acid-to-arachidonic acid ratio and the severity of cerebral white matter hyperintensities in older adults with memory disorder. Geriatr Gerontol Int 15 (Suppl. 1)：48-52, 2015.

2. 学会発表

1) 神崎恒一：認知症と治療薬の効果．武蔵野市薬剤師会在宅勉強会，武蔵野，2013.4.25.

2) 神崎恒一：認知症と転倒．第 55 回日本老年医学会学術集会，大阪，213.6.4.

3) 小林義雄，名古屋恵美子，長谷川浩，神崎恒一：杏林大学病院の認知症疾患医療センターとしての役割．第 55 回日本老年医学会学術集会，大阪，2013.6.5.

4) 木村紗矢香，山田如子，町田綾子，神崎恒一，鳥羽研二：MCI 患者の予後予測のための COGNISTAT の有用性に関する検討．第 55 回日本老年医学会学術集会，大阪，2013.6.6.

5) 神崎恒一：三鷹市・武蔵野市　認知症連携シートについて．多摩エリア認知症疾患医療センター連絡会，立川，2013.7.29.

6) 神崎恒一：認知症の診断と治療－大島で認知症高齢者の方を支えるために－．離島医療圏認知症講演会，大島，2013.8.21.

7) 神崎恒一：認知症診療の地域連携－三鷹市・武蔵野市の取り組み－．日野市認知症の地域連携を語る会，日野，2013.9.19.

8) 神崎恒一：認知症と向き合う．杏林大学文化講演会，羽村，2013.9.21.

9) 神崎恒一：認知症医療連携～薬剤師に求めること～．西部薬剤師会講演会，東村山，2013.10.27.

10) Koichi Kozaki：Team approach for dementia care from the early symptoms to the end of life. 4th International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) Master Class on Ageing, Kyoto, Oct 31. 2013.

11) 松井敏史，松下幸生，木村充，伊藤満，神崎恒一，樋口進：アルコール依存症の脳萎縮におけるアセトアルデヒド脱水素酵素遺伝子多型の関与．第 32 回日本認知症学会学術集会，松本，2013.11.8.

12) 中居龍平，長谷川浩，小林義雄，神崎恒一：高齢認知症における移動準備動作および準備量に対する動的脳血流分布の検討．第 32 回日本認知症学会学術集会，松本，2013.11.8.

13) 名古屋恵美子，長谷川浩，小林義雄，松井敏史，神崎恒一：杏林大学医学部付属病院

認知症疾患医療センターとしての役割．第 32 回日本認知症学会学術集会，松本，2013.11.8.

14) 神崎恒一：(ランチョンセミナー) 生活習慣病と認知症．第 32 回日本認知症学会学術集会，松本，2013.11.10.

15) 神崎恒一：認知症と転倒・骨折．医療マネージメント講演会～認知症と骨折～，高山，2013.12.

16) 神崎恒一：認知症の地域連携．物忘れケア研究会学術講演会，京都，2014.1.11.

17) 神崎恒一：認知症を知る－認知症のことを正しく理解するために－．国立市市民公開講座，国立，2014.2.4.

18) 神崎恒一：認知機能障害における地域連携、物忘れ外来の実臨床．お茶の水老年医学セミナー，東京，2014.2.25.

19) 神崎恒一：三鷹市、武蔵野市の認知症連携－これまでと今後－．府中市認知症セミナー，府中，2014.5.23.

20) 町田綾子，山田如子，小林義雄，長谷川浩，松井敏史，神崎恒一：認知症の心理・行動症状の認知症疾患別検討．第 56 回日本老年医学会学術集会，福岡，2014.6.12.

21) 山田如子，松井敏史，竹下実希，佐藤道子，守屋祐貴子，輪千安希子，小柴ひとみ，小林義雄，長谷川浩，神崎恒一：もの忘れ外来患者の外来通院継続（健在率）の関わる因子の研究－historical cohort study. 第56回日本老年医学会学術集会，福岡，2014.6.13.

22) 里村元，山田如子，小林義雄，長谷川浩，松井敏史，神崎恒一：もの忘れ外来患者の周辺症状と入院後の認知機能低下の関与．第 56 回日本老年医学会学術集会，福岡，2014.6.14.

23) 神崎恒一：認知症を正しく理解しよう．フォーラム認知症 in 調布，調布，2014.6.17.

24) Koichi Kozaki, Toshifumi Matsui, Sachio Matsushita, Susumu Higuchi, and Kenji Toba : Involvement of limbic-diencephalic Circuits in Alcoholics with Cognitive Decline-an MRI Study by Voxel-based Morphometric Analysis. Alzheimer's Association International Conference, Denmark, July 16. 2014.

25) 神崎恒一：生活習慣病と認知症．第 70 回青梅糖尿病内分泌研究会，青梅，2014.7.23.

26) 神崎恒一：三鷹市・武蔵野市における認知症地域連携の現状．Expert of Dementia，東京，2014.9.2.

27) 神崎恒一：認知症にならないために．三鷹市老人クラブ連合会健康長寿講演会，三鷹，2014.9.30.

28) 神崎恒一：認知症を正しく理解するために．地域医療セミナー，三鷹，2014.10.12.

29) 神崎恒一：認知症を正しく理解するために．地域医療セミナー，調布，2014.10.18.

30) Koichi Kozaki : Efforts to improve dementia care from primary care setting. 32nt World Congress of Internal Medicine, Korea, Oct 26. 2014.

31) 神崎恒一：認知症にやさしいコミュニティと IT の活用．認知症サミット日本後継イベント，2014.11.6.

32) 神崎恒一：認知症を正しく理解するために．地域医療セミナー，三鷹，2015.1.18.

33) 神崎恒一:病・診・介護の連携による認知症ケアネットワーク今地区に関する研究事業．平成 26 年度長寿科学研究・認知症対策総合研究事業研究成果発表会，東京，2015.1.30.

34) Koichi Kozaki : Introduction of iPad to collect CGA information including fall risk assessment and Japanese version of frail check list. Advisory conference for index development to assess active aging for the apartment dwelling elderly, Korea, April 17th, 2015.

35) 神崎恒一：加齢に伴う認知機能の低下と認知症．第 419 回国際治療談話会，東京，2015.5.14.

36) 小原聡将，長谷川浩，小林義雄，小柴ひとみ，永井久美子，山田如子，松井敏史，神崎恒一：脳血管性病変を有する MCI の認知症移行症例における総合機能評価の特徴．第５７回日本老年医学会学術集会，横浜，2015.6.14.

37) 三ツ間小百合，松井敏史，山田如子，小林義雄，長谷川浩，神崎恒一：MCI の早期診断補助のためも後期高齢者用 ECD-SPECT データベース作成とその有効性の検討．第５７回日本老年医学会学術集会，横浜，2015.6.14.

38) 永井久美子，宮澤太機，柴田茂貴，小柴ひとみ，神崎恒一：もの忘れ外来初診患者における脳血流動態と認知症機能低下および認知症病型との関連．第 47 回日本動脈硬化学会総会・学術集会，仙台，2015.7.9.

39) 平澤愛，柴田茂貴，宮澤太機，永井久美子，小柴ひとみ，松井敏史，神崎恒一：もの忘れ初診患者におけるアルツハイマー型認知症の指標と脳血流動態の関係．第 34 回日本認知症学会学術集会，青森，2015.10.2.

40) 名古屋恵美子，杉町香，浦川直美，赤座麗華，山田如子，神崎恒一，松井敏史，長谷川浩：杏林大学病院もの忘れセンターにおける認知症アウトリーチ（訪問支援）の症例報告．第 34 回日本認知症学会学術集会，青森，2015.10.2.

41) 山田如子，松井敏史，竹下実希，佐藤道子，小柴ひとみ，長谷川浩，神崎恒一：もの忘れ外来患者の外来通院継続（健存率）に係わる因子の検討．第 34 回日本認知症学会学術集会，青森，2015.10.3.

42) Koichi Kozaki : (symposium) COMMUNITY CARE TO SUPPORT OLDER ADULTS WITH COGNITIVE IMPAIRMENT. The 10th IAGG Asia / Oceania Congress of Gerontology and Geriatrics

2015, Thailand, October 19th. 2015.

43) 神崎恒一:認知症における医療連携と薬物治療. 杏林近隣地区　薬薬連携講演会, 三鷹, 2016. 2. 24.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）
総括研究報告書

「認知症非薬物療法の普及促進による介護負担の軽減を目指した地域包括的ケア研究」

研究分担者　秋下雅弘　東京大学大学院医学研究科加齢医学　教授

研究要旨

認知症患者は年々増加し、その介護者の心身の負担は非常に大きなものがあり、介護負担が原因で病気になる家族も増えている。そこで、1年目は、認知症患者の高齢者総合機能評価と介護者の心理検査やストレスマーカー(唾液アミラーゼ)の測定を実施した。自宅介護中の介護者がストレスを感じているとき、患者も同様にストレスを感じているという結果がえられた。

第1回目の調査から1年半たった患者の認知症の進行の程度と介護者のストレスの評価を行い、薬物療法を変更していない10例において、介護保険利用状況にわけて、検討を行った。

認知症は進行しているが、介護サービスを必要に応じて増やした群（平均FAST 5.3）は、介護者の状態不安、怒り-敵意、QOLが改善していた。それに比べ、認知症の進行はあまりないものの、介護保険未申請群（平均FAST4.5）は、疲労、緊張、うつ、QOLが悪化していた。介護保険のサービスを個々の必要に応じて、増やす、変更することで、介護者の心身の健康状態が改善することが予測された。

この結果を受け、認知症の早期診断で早期介入をすることにより、家族や患者本人が将来の準備をする期間をもつことができ、認知症の進行を遅らせ、介護者の負担が減らせるのではないかと考え、早期診断のためのバイオマーカーの探索を行った。現在、認知症の診断は、心理検査、画像検査が主で、すべての医療機関で施行できるものではなく、時間とお金がかかる。また、将来認知症に移行する可能性のあるMCI（軽度認知機能障害）のスクリーニング方法も未知である。そこで、2年目には高齢者健診でも行っている血液検査による認知症早期発見ツールとして、脳にも分布する血清中カルニチンと認知症との関連を検討した。3年目にはアルツハイマー病、レビー小体病において嗅覚が低下するとの報告があり、健常、amnestic MCI患者も含め嗅覚検査を行った。amnestic MCIの段階から嗅覚は低下することがわかり、早期診断ツールとしての有用性が考えられた。

A．研究目的

平成25年度　介護ストレス研究

75歳以上の後期高齢者では6人に1人が認知症と言われている。今後高齢者人口の増加に伴い、認知症患者はさらに増えるものと考えられる。要介護者の2人に1人は認知症であり、介護する家族の負担は計り知れない。日本の介護される人口は、およそ450万人で、一人の患者に最低2人の介護者が関わるとすると、その数は優に900万人になる。介護が始まると、介護うつの危険性は俄然増大する。このような介護ストレスの影響なのか、高齢者虐待や心中、自殺のニュースが後を絶たない。高齢者虐待判断件数は、年々増加し続けており、2012年度には前年度に比べて1053件増増加し、1万6668件となった。相談・通報件数は、2万5315件もある。介護者のストレス状態の把握し、非薬物療法（介護保険サービス）によるストレスの変化を後ろ向きに調査することを目的とした。

平成26年度　早期認知症診断ツールとしての血中カルニチンの検討

認知症の早期診断で早期介入をすることで、家族や患者本人が将来の準備をする期間をもつことができ、認知症の進行を遅らせ、介護者の負担が減らせるのではないかと考え、早期診断のためのバイオマーカーの探索を行うことにした。早期認知症診断ツールの開発は、簡便であることが重要であり、認知機能と関連する血液データの探索を行い、脳にも分布するカルニチンに注目し、データの集積および解析を行った。

カルニチン（4-hydroxy-3-trimethylaminobutyric acid）はアミノ酸の一種（4級アミン）であり、その主な供給は、リジンとメチオニンから肝、腎、脳において生合成されるほか（25%）、食事摂取によって得られる（75%）。カルニチンは脂肪酸の輸送に関与し、ミトコンドリア機能を調節する。カルニチンは、臨床研究・基礎研究いずれもまだ十分されていない。遊離カルニチンとそのエステル型であるアセチルカルニチン（C2カルニチン）は虚血や加齢などのストレスに対して神経細胞保護的に作用する[1)]。ミトコンドリア機能不全や酸化ストレス状況下において、カルニチンが神経細胞に対して保護作用を示すことが知られるようになり、パーキンソン病やアルツハイマー病といった神経変性疾患においても保護的に働く可能性が示唆されている[2)]。

アルツハイマー病(AD)の発症に関与する機序としてアポトーシスや酸化ストレスが知られている．神経細胞保護的に働く物質の一つとしてのカルニチンは脂肪酸代謝に必須であるが、長鎖アシルカルニチンの神経系への作用は明らかにされていないため、Neuro-2a細胞を用いてカルニチンの機能を検討した。

また、臨床研究として物忘れ精査入院患者において、カルニチンを測定し、生活機能障害や

心理検査、バイオマーカーとの関係を検討した。

平成27年度　認知症診断ツールとしての嗅覚の検査

嗅覚は加齢に伴い低下し[3]、食の楽しみ対するQOLが低下する報告がある[4]。神経変性疾患では、嗅覚低下が認められると報告がある[5) 6)]。診察室でできる非侵襲的な検査として嗅覚検査に注目した。

物忘れ精査入院患者において、病型診断と同時に嗅覚検査も行い、認知症早期発見に嗅覚検査が有用であるか検討した。

B．研究方法

1）介護ストレス研究

東大老年病科物忘れ外来来院者で、老老介護をしている34組の認知症患者・介護者の病歴（認知症の程度はFAST）、症状、生活調査、心理検査（うつ;GDS15、不安;STAI、気分;POMS、QOL;QOL26）と身体症状評価、血液検査、唾液検査（アミラーゼ濃度）、睡眠評価、介護負担Zarit、ストレスの度合いを評価した。第1回目の調査から1年半後、患者の認知症・介護度の変化、介護者の問診・心理検査を行った。治療薬の変更がなく、介護サービスの変化による介護者ストレスの変化の検討を行った。

2）カルニチン研究

2-1)Neuro-2a細胞において、長鎖アシルカルニチンは濃度依存性に細胞障害性を示し、アポトーシスを誘導し、p38経路が関与する可能性が示された。アシルカルニチンとしてC2, C6, C8, C12, C14, C16, C18カルニチンを用い、これらの細胞障害性を検討するために次の実験を行った。Neuro-2a細胞を 24 well plateに1×10^4 cells/wellで播種後、37℃、48時間培養を行い、各濃度に調製したアシルカルニチン各分画を、10, 50, 60, 70, 80, 90, 100μMの各濃度で添加し37℃、3時間・6時間培養した。この培養上清をLDH assayに、培養上清を取り除いたのちにMTS reagentを混合した新鮮なDMEMに培地交換し、MTS assayを行った。

2-2)平成23年7月～25年2月に東大老年病科へ認知症精査目的で入院し同意の得られた患者を対象とした。

早朝空腹時採血を行い、カルニチン分画を測定した。年齢、性、BMI、認知機能（長谷川式簡易知能評価スケール；HDSR、Mini Mental State Examination; MMSE）、階段昇降や移動・セルフケアの指標（Barthel index）、うつ評価（GDS15）、意欲の指標（Vitality index）を測定し、血清カルニチン濃度との関連を解析した。

3）嗅覚の研究

平成23年1月～平成27年6月までに東大老年病科へ認知症精査目的で入院し同意の得られた患者を対象とした。嗅覚検査は、外来・ベッドサイドで簡便にできるOSIT-J(第一薬品産業株式会社、東京)を用いた。

OSIT-Jの方法：常温に30分以上おく。検者は、においスティック1本出し、薬包紙ににおい部分を塗りつける。薬包紙を3～5回すりあわせる。被験者は、選択肢カードをみながら、薬包紙を鼻に近づけ臭いをかぐ。検者は、選ばれた選択肢を解答用紙に記入する(検査時間10～15分)。においの種類は、墨汁、材木、香水、メントール、みかん、カレー、ガス、バラ、ひのき、蒸れた靴下、練乳、炒めたにんにくの12種類である。

健常、健忘型軽度認知機能障害（aMCI）、アルツハイマー型認知症（AD）、レビー小体病（DLB）を対象とし、認知機能と嗅覚との関連を検討した。

C．研究結果

1）介護ストレス研究

第一回目の調査で介護者のストレスには性差があり、男性介護者は、妻の認知症がFAST4までは、平均　Zarit 13.3±8.0、GDS15 2.8±2.3と軽いが、FAST5以上になると23.7±14.0, 6.0±3.0まで介護の負担が増し、うつ傾向となることが分かった。女性介護者は、夫の認知症がFAST4までは、平均Zarit 29.5±19.2、GDS15 6.7±4.2とはじめから高く、FAST5以上でも35.2±19.1、6.5±3.3と変わらず介護負担が高く、うつ傾向が強いことが分かった。

介護者ストレスというが、実際、自宅での唾液アミラーゼを測定すると、介護者の唾液アミラーゼが高い時は、患者の唾液アミラーゼも高く、同様にストレスを感じていることが推測された（図1）。

図1　患者・介護者の唾液アミラーゼ濃度

介護者のアミラーゼ濃度と患者のアミラーゼ濃度は相関する。介護者がストレスを感じているとき、患者もストレスを感じている可能性がある。単位はkU/L。